

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2001年 1月15日

出 願 番 号

Application Number:

特願2001-006144

出 願 人

Applicant(s):

住友化学工業株式会社

2001年10月19日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

及 川 耕 造

出証番号 出証特2001-3091231

【書類名】 特許願

【整理番号】 P152406

【提出日】 平成13年 1月15日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C255/20

C07C253/14

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県宝塚市高司4丁目2番1号 住友化学工業株式会社
社内

【氏名】 脇田 龍平

【特許出願人】

【識別番号】 000002093

【氏名又は名称】 住友化学工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100093285

【弁理士】

【氏名又は名称】 久保山 隆

【電話番号】 06-6220-3405

【選任した代理人】

【識別番号】 100094477

【弁理士】

【氏名又は名称】 神野 直美

【電話番号】 06-6220-3405

【選任した代理人】

【識別番号】 100113000

【弁理士】

【氏名又は名称】 中山 亨

【電話番号】 06-6220-3405

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010238

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9903380

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 4-シアノー3-ヒドロキシブタン酸類の製造法

【特許請求の範囲】

【請求項1】

4-ブロモ-3-ヒドロキシブタン酸エステルと金属シアン化物とをアルカリ土類金属水酸化物及びアルカリ土類金属ハロゲン化物の存在下に反応させることを特徴とする4-シアノー3-ヒドロキシブタン酸の製造法。

【請求項2】

4-ブロモ-3-ヒドロキシブタン酸エステルと金属シアン化物とをアルカリ土類金属水酸化物及びアルカリ土類金属ハロゲン化物の存在下に反応させ、ついでジアルキル硫酸と反応させることを特徴とする、4-シアノー3-ヒドロキシブタン酸エステルの製造法。

【請求項3】

アルカリ土類金属水酸化物が水酸化カルシウムであり、アルカリ土類金属ハロゲン化物が塩化カルシウムであることを特徴とする、請求項1に記載の4-シアノー3-ヒドロキシブタン酸の製造法。

【請求項4】

アルカリ土類金属水酸化物が水酸化カルシウムであり、アルカリ土類金属ハロゲン化物が塩化カルシウムであることを特徴とする、請求項2に記載の4-シアノー3-ヒドロキシブタン酸エステルの製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は4-シアノー3-ヒドロキシブタン酸及び4-シアノー3-ヒドロキシブタン酸エステルの製造法に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】

4-シアノー3-ヒドロキシブタン酸エステルは医薬、農薬等の生理活性化化合物の中間体として有用な化合物である。

一方、4-シアノ-3-ヒドロキシブタン酸エステルは4-ハロ-3-ヒドロキシブタン酸エステルをシアノ化することにより製造できることが知られている。

しかし、この方法で4-シアノ-3-ヒドロキシブタン酸エステルを製造すると反応収率が低いために未反応のまま残存する4-ハロ-3-ヒドロキシブタン酸エステルを除く工程が必須であった。そして、4-ハロ-3-ヒドロキシブタン酸エステルを除く方法として、低温低圧下で減圧蒸留する方法、4-ハロ-3-ヒドロキシブタン酸エステルをシアノ化し次いで他の溶剤の存在下に減圧蒸留方法が知られている（特開平10-231278号公報）が、これらの方法はいずれも4-ハロ-3-ヒドロキシブタン酸エステルの分解を抑制するために特殊な条件又は操作を必要とするものであった。

したがって、従来知られている方法で高純度の4-シアノ-3-ヒドロキシブタン酸を得るための工業的な製造法としては必ずしも十分なものとは言えなかった。

本発明は、高純度の4-シアノ-3-ヒドロキシブタン酸エステルを簡便に製造する方法を提供することを課題とする。

【0003】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、上記課題を解決すべく種々検討した結果、4-ブロモ-3-ヒドロキシブタン酸エステルと金属シアン化物とをアルカリ土類金属水酸化物及びアルカリ土類金属ハロゲン化物の存在下に反応させることにより、高収率で4-シアノ-3-ヒドロキシブタン酸が得られ、次いでジアルキル硫酸と反応させることにより4-シアノ-3-ヒドロキシブタン酸エステルが得られることを見出し、本発明を完成した。

【0004】

すなわち、本発明は4-ブロモ-3-ヒドロキシブタン酸エステルと金属シアン化物とをアルカリ土類金属水酸化物及びアルカリ土類金属ハロゲン化物の存在下に反応させることを特徴とする4-シアノ-3-ヒドロキシブタン酸の製造法（以下、本発明製造法1と記す。）及び4-ブロモ-3-ヒドロキシブタン酸エ

ステルと金属シアン化物とをアルカリ土類金属水酸化物及びアルカリ土類金属ハロゲン化物の存在下に反応させ、ついでジアルキル硫酸と反応させることを特徴とする、4-シアノ-3-ヒドロキシブタン酸エステルの製造法（以下、本発明製造法2と記す。）を提供する。

【0005】

【発明の実施の形態】

まず、本発明製造法1について説明する。

本発明製造法1に用いられる4-ブロモ-3-ヒドロキシブタン酸エステルは、通常4-ブロモ-3-ヒドロキシブタン酸の低級アルキルエステルである。低級アルキルエステルとしては、例えばC1-C5アルキルエステルが挙げられ、具体的には、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステルが挙げられる。

【0006】

本発明製造法1に用いられる金属シアン化物としては、例えばシアン化ナトリウム及びシアン化カリウムが挙げられる。

本発明製造法1に用いられるアルカリ土類金属水酸化物としては、例えば水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム及び水酸化バリウムが挙げられる。

本発明製造法1に用いられるアルカリ土類金属ハロゲン化物としては、例えばアルカリ土類金属塩化物、アルカリ土類金属臭化物が挙げられ、具体的には例えば塩化カルシウムが挙げられる。

【0007】

4-シアノ-3-ヒドロキシブタン酸は4-ブロモ-3-ヒドロキシブタン酸エステルと金属シアン化物とをアルカリ土類金属水酸化物及びアルカリ土類金属ハロゲン化物の存在下に反応させることにより製造される。

該反応は通常、水の存在下で行われ、必要に応じて有機溶媒を加えることもできる。

反応温度の範囲は、通常-10~100℃、好ましくは-10~40℃の範囲である。

反応に用いられる金属シアン化物の量は、4-ブロモ-3-ヒドロキシブタン

酸エステル 1 モルに対して、通常 0.8 ～ 2.0 モルの範囲である。

反応に用いられるアルカリ土類金属水酸化物及びアルカリ金属ハロゲン化物の量は、4-ブロモ-3-ヒドロキシブタン酸エステル 1 モルに対して、アルカリ土類金属水酸化物とアルカリ金属ハロゲン化物とを合わせて 0.8 ～ 5.0 モルの範囲である。

反応時間の範囲は、反応温度等によっても変化し得るが、通常は 0.5 ～ 48 時間の範囲である。

該反応の反応終点は、ガスクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー又は薄層クロマトグラフィー等の分析手段を用いて 4-ブロモ-3-ヒドロキシブタン酸の量を確認することにより決定することができる。

反応終了後は、例えば反応液に塩酸等の無機酸を加えた後、有機溶媒抽出し、得られる有機層を濃縮することにより、4-シアノ-3-ヒドロキシブタン酸を得ることができる。

【0008】

次に、本発明製造法 2 について説明する。

本発明製造法 2 は 4-ブロモ-3-ヒドロキシブタン酸エステルと金属シアン化物とをアルカリ土類金属水酸化物及びアルカリ土類金属ハロゲン化物の存在下に反応させ、ついでジアルキル硫酸と反応させることにより、4-シアノ-3-ヒドロキシブタン酸エステルを製造する方法である。

本発明製造法 2 は 4-ブロモ-3-ヒドロキシブタン酸エステルと金属シアン化物とをアルカリ土類金属水酸化物及びアルカリ土類金属ハロゲン化物の存在下に反応させる前半工程の反応と、ついでジアルキル硫酸と反応させる後半工程の反応に分けられる。

【0009】

前半工程の反応は上述の本発明製造法 1 の反応と同様に行うことができる。

【0010】

後半工程は、前半工程の反応で得られる 4-シアノ-3-ヒドロキシブタン酸とジアルキル硫酸とを反応させることにより達成される。

該反応は通常、溶媒中塩基の存在下に行われる。

反応に用いられる溶媒としては、例えば酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、水及びこれらの混合物が挙げられ、塩基としては、例えば、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の第3級アミン類が挙げられる。

反応温度の範囲は、通常0～100℃の範囲である。

反応に用いられる試剤の量は、第1工程の反応に用いられる4-ブロモ-3-ヒドロキシブタン酸エステル1モルに対して、ジアルキル硫酸は1.0～2.0モルの範囲であり、塩基は1.0～3.0モルの範囲である。

反応時間の範囲は、反応温度等によっても変化し得るが、通常は0.1～24時間の範囲である。

該反応の反応終点は、ガスクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー又は薄層クロマトグラフィー等の分析手段を用いて4-ブロモ-3-ヒドロキシブタン酸の量を確認することにより決定することができる。

反応終了後は、反応液に飽和重曹水を加えた後、有機溶媒抽出し、得られる有機層を濃縮することにより、4-シアノ-3-ヒドロキシブタン酸エステルを得ることができる。

【0011】

本発明製造法2は、前半工程の反応を行い生成物を単離した後、後半工程の反応を行うこともでき、また、前半工程の反応を行い、その反応液にジアルキル硫酸を加えることによって後半工程を行うこともできる。

【0012】

【実施例】

以下、実施例により本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

【0013】

実施例1

水3.7mlに塩化カルシウム1.6g(15mmol)及び水酸化カルシウム0.6g(8.1mmol)を溶解し、室温で20分間攪拌した。ここに、同

温で4-ブロモ-3-ヒドロキシブタン酸メチル2.00g(10mmol)を5分間かけて滴下した。さらに10分間攪拌した後、氷冷し、シアン化ナトリウム0.6g(12mmol)を加えた。ついで、内温25~33℃で4.5時間攪拌した。その後、反応液に濃塩酸を滴下し、酢酸エチルで5回抽出した。有機層を減圧下濃縮し、4-シアノ-3-ヒドロキシブタン酸1.2gを得た。得られた4-シアノ-3-ヒドロキシブタン酸の純度は91%(高速液体クロマトグラフィー、面積百分率)であった。

【0014】

実施例2

4-シアノ-3-ヒドロキシブタン酸35gを酢酸エチル250gに溶解し、室温でトリエチルアミン41g及び硫酸ジエチル54gを加えて、内温55~60℃で30分間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、飽和重曹水に注加して、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄し、減圧濃縮して得られた残渣を減圧蒸留し、4-シアノ-3-ヒドロキシブタン酸エチル24.5gを得た。得られた4-シアノ-3-ヒドロキシブタン酸エチルの純度は99%(ガスクロマトグラフィー、面積百分率)であった。

【0015】

実施例3

水50gに塩化カルシウム22.8g(205mmol)及び水酸化カルシウム8.4g(114mmol)を溶解し、20分間攪拌した後、室温で4-ブロモ-3-ヒドロキシブタン酸メチル28.0g(142mmol)を5分間かけて滴下した。室温で10分間攪拌した後、氷冷し、シアン化ナトリウム8.7g(178mmol)を加えた。さらに内温25~33℃で4.5時間攪拌した。その後、濃塩酸を滴下し、酢酸エチルで5回抽出した。有機層を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過により除いた溶液を氷冷し、ここにトリエチルアミン20.0g(198mmol)及び硫酸ジエチル26.5g(172mmol)を加え徐々に室温まで昇温しながら約30分間攪拌した。さらに内温55~63℃で40分間攪拌した。その後、反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mlを

加え攪拌した。これを分液し、水層は酢酸エチルで再度抽出して、得られた有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。残渣を減圧蒸留して、4-シアノー-3-ヒドロキシブタン酸エチル 15.7 g を得た。得られた4-シアノー-3-ヒドロキシブタン酸エチルの純度は95% (ガスクロマトグラフィー、面積百分率) であった。

【 0 0 1 6 】

【発明の効果】

本発明により、4-シアノー-3-ヒドロキシブタン酸及び4-シアノー-3-ヒドロキシブタン酸エステルを簡便に製造することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

4 -シアノ - 3 -ヒドロキシブタン酸類の製造法を提供すること。

【解決手段】

4 -ブロモ - 3 -ヒドロキシブタン酸エステルと金属シアン化物とをアルカリ土類金属水酸化物及びアルカリ土類金属ハロゲン化物の存在下に反応させ、ついでジアルキル硫酸と反応させることにより、4 -シアノ - 3 -ヒドロキシブタン酸エステルを得る。

【選択図】

なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 2 0 9 3]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 2 8 日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区北浜 4 丁目 5 番 3 3 号

氏 名 住友化学工業株式会社